

Über Fluorcholin, Phenacetylcholin und Naphthacetylcholin.

Von

G. Kubiczek und L. Neugebauer.

Aus dem II. Chemischen Laboratorium der Universität Wien.

(Eingelangt am 17. Dez. 1948. Vorgelegt in der Sitzung am 13. Jan. 1949.)

Die große Bedeutung, die dem Cholin im lebenden Organismus zukommt, veranlaßte uns, einige bisher nicht bekannte einfache Derivate herzustellen. Weiters konnten wir die Darstellungsweisen bereits beschriebener Halogenwasserstoffderivate des Cholins vereinfachen und verschiedene Angaben der Literatur bezüglich Schmelzpunkte und allgemeinen Verhaltens richtigstellen.

Das Fluorcholin, Trimethyl-(β -Fluoräthyl)-ammoniumhydroxyd (I), erhielten wir in Form seines Bromids durch die Einwirkung von 2-Fluor-1-brom-äthan auf Trimethylamin. Die Darstellung des 2-Fluor-1-brom-äthans konnten wir aus Materialmangel nicht durch Behandeln von Äthylenbromid mit wasserfreiem Mercurio-¹ bzw. Mercurifluorid² bewirken, sondern versuchten diese Verbindung durch direkte Einwirkung von wasserfreiem Fluorwasserstoff auf eine Mischung von gelbem Quecksilberoxyd und Äthylenbromid zu gewinnen. Dieses Verfahren wurde von Henne³ bei anderen Fluorierungsoperationen mit gutem Erfolg verwendet und lieferte auch im vorliegenden Falle das Fluorbromäthan in durchaus befriedigender Ausbeute. Durch Umsatz des Fluorcholinbromids mit Kaliumjodid erhielten wir das entsprechende Jodid, durch Eindampfen einer wäßrigen Fluorcholinlösung, die wir durch Behandeln des Bromids mit Silberoxyd darstellten, unter Zusatz von HCl das Chlorid. Alle diese Salze sind farblose, schön kristallisierte Stoffe, von denen das Chlorid stark hygroskopisch, das Bromid und das Jodid wenig bzw. nicht hygroskopisch sind. Zur weiteren Charakterisierung wurde das Pikrat von I

¹ F. Swarts, Bull. Acad. Roy. Belgique (5), 22, 781 (1936).

² A. L. Henne und M. W. Renoll, J. Amer. chem. Soc. 58, 889 (1936).

³ A. L. Henne, J. Amer. chem. Soc. 60, 1569 (1938).

hergestellt und mit Goldchlorid aus Fluorcholinchlorid das Chloraurat gewonnen.

Zur Darstellung der Chloride des Phenacetylcholins (II) und α -Naphthacetylcholins (III) ließen wir auf Cholinchlorid im ersten Falle Phenacetylchlorid, im zweiten α -Naphthacetylchlorid einwirken. Während das Chlorid des Phenacetylcholins ohne weiters rein gewonnen werden konnte, gelang die Abtrennung des α -Naphthacetylcholinchlorids von begleitenden, sehr hygroskopischen Verunreinigungen (Cholinchlorid?) erst nach Überführung der Verbindung ins Pikrat. Das gereinigte Pikrat wurde schonend mit HCl zerlegt und das so gewonnene Chlorid aus absol. Alkohol-Äther mehrmals fraktioniert umgefällt. Das reine α -Naphthacetylcholinchlorid ist ebenso wie das Phenacetylcholinchlorid nicht hygroskopisch.

Das von uns verwendete Cholinchlorid, Trimethyl-(β -oxyäthyl)-ammoniumchlorid, dargestellt nach *Le Heux*,⁴ schmolz, entgegen der Angabe von *Kuwata*,⁵ der einen Schmelzpunkt von 247° beschreibt, bei 321° (Zers.). Durch Analyse des Chloraurats sowie durch Überführung unseres Cholins in Pikrat, Acetylcholinchlorid, Carbaminoylcholinchlorid, Chlorecholinchlorid, Jodecholinjodid konnten wir die Identität der bei 321° schmelzenden Verbindung mit Cholinchlorid beweisen.

Cholinbromid, Trimethyl-(β -oxyäthyl)-ammoniumbromid, stellten wir in analoger Weise wie Cholinchlorid aus Äthylenbromhydrin und Trimethylamin dar. Der Schmelzpunkt der Verbindung liegt bei 298° (Zers.), sie ist nur mäßig hygroskopisch und im Gegensatz zur Angabe von *Nothnagel*⁶ nicht lichtempfindlich. Das Pikrat war erwartungsgemäß identisch mit Cholinpikrat, der Umsatz mit HJ und rotem Phosphor gab Jodecholinjodid.

Chlorcholinchlorid, Trimethyl-(β -chloräthyl)-ammoniumchlorid, wurde nach *Ford-Moore* und *Ing*⁷ in sehr guter Ausbeute erhalten und in das Pikrat übergeführt, das wir für Identifikationszwecke benötigten und das bei 211 bis 212° schmolz.

Bromcholinbromid, Trimethyl-(β -bromäthyl)-ammoniumbromid, entstand in rund 75% Ausbeute bei der Einwirkung von α -Brom-isovaleriansäurebromid auf Cholinbromid. Das gewonnene Produkt zeigte einen Schmelzpunkt von 245 bis 246° (Zers.), während *Harada*⁸ hierfür einen solchen von 238° angibt. Der Schmelzpunkt des Pikrats lag bei 163 bis 164,5°.

⁴ *Le Heux*, Arch. Pharmaz. **262**, 570 (1924).

⁵ *S. Kuwata*, J. pharmac. Soc. Japan **49**, 99 (1929).

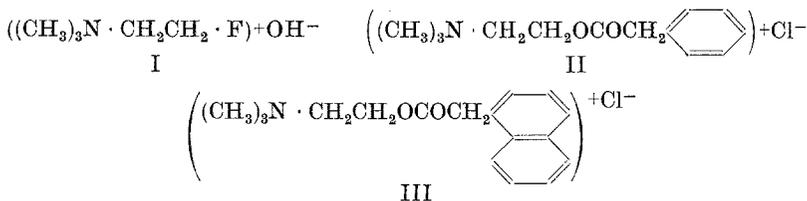
⁶ *G. Nothnagel*, Arch. Pharmaz. **232**, 264 (1894).

⁷ *A. H. Ford-Moore* und *H. R. Ing*, J. chem. Soc. London **1947**, 55.

⁸ *T. Harada*, Bull. chem. Soc. Japan **4**, 171 (1929).

Jodcholinjodid, Trimethyl-(β -jodäthyl)-ammoniumjodid, das bereits Gegenstand zahlreicher Untersuchungen von *Baeyer*,⁹ *Schmidt*,¹⁰ *Renshaw*,¹¹ *Wiernik*¹² usw. war, stellten wir auf drei verschiedenen Wegen her, und zwar durch Einwirkung von HJ und rotem Phosphor auf Cholinbromid (58% Ausbeute), durch Einwirkung von Jod und rotem Phosphor auf Cholinchlorid in Wasser (41% Ausbeute) und schließlich durch Umsatz von Chlorcholinchlorid mit Kaliumjodid in wäßriger Lösung (75% Ausbeute).

Alle von uns angeführten Schmelzpunkte sind korrigiert und wurden im Vakuumröhrchen im elektrischen Schmelzpunktapparat¹³ durchgeführt.



Experimenteller Teil.

2-Fluor-1-brom-äthan. In eine Mischung von 200 g Äthylenbromid und 100 g gelb. Quecksilberoxyd wurde in einem Stahlgefäß trockenes Fluorwasserstoffgas eingeleitet, wobei die Temperatur unter 20° gehalten wurde. Nach etwa 3 Stunden war alles Quecksilberoxyd umgesetzt und die Reaktion beendet. Nun wurden am absteigenden Kupferkühler die flüchtigen Anteile abdestilliert und in Sodalösung aufgefangen. Das hier unlösliche Destillat wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet und mehrmals in der Kolonne ausfraktioniert. Das 2-Fluor-1-brom-äthan ging bei 71 bis 73° über, die Ausbeute betrug 23,7 g (40,5% ber. auf HgO).

Fluorcholinbromid. 5,00 g 2-Fluor-1-brom-äthan wurden mit 11,00 g einer absol. alkohol. 33%igen Trimethylaminlösung im Bombenrohr 15 Stunden bei zirka 30° und 3 Stunden bei 60° gehalten. Die abgeschiedenen, farblosen, derben Kristalle wogen 6,90 g (94%) und stellten bereits reines Fluorcholinbromid dar. Schmp. 252 bis 252,5° (Zers.). Etwas hygroskopisch.

$\text{C}_5\text{H}_{13}\text{NFBBr}$. Ber. Br 42,95. Gef. Br 42,90, 42,96.

Fluorcholinjodid. 0,50 g Fluorcholinbromid wurden mit 1,00 g Kaliumjodid und 5 ml Wasser am Wasserbad zur Trockene gebracht. Der Rückstand wurde mit absol. Alkohol ausgekocht. Beim Abkühlen der filtrierten

⁹ *A. Baeyer*, Liebigs Ann. Chem. **140**, 306 (1866).

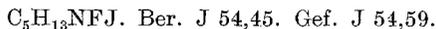
¹⁰ *E. Schmidt*, Liebigs Ann. Chem. **267**, 304 (1892).

¹¹ *R. R. Renshaw*, J. Amer. chem. Soc. **34**, 1615 (1912).

¹² *J. Wiernik*, D. R. P. 713 410; Chem. Zbl. **1942 I**, 1024.

¹³ *G. Kubiczek* und *A. Schrecker*, Chem. Fabrik **12**, 54 (1939).

alkohol. Lösung schieden sich reichlich farblose Kristalle (Blättchen) ab, die nach zweimaligem Umlösen aus absol. Alkohol bei 250 bis 251° (Zers.) schmolzen und nicht hygroskopisch waren. Ausbeute 0,38 g (61,5%).



Fluorcholinchlorid. 1,00 g Fluorcholinbromid wurde in Wasser gelöst und mit überschüssigem, frisch gefälltem Silberoxyd in der Kälte geschüttelt. Es wurde filtriert und das Filtrat mit 5 ml HCl konz. im Vak. zur Trockene gebracht. Nach mehrmaligem Umlösen aus absol. Alkohol-Äther erhielten wir farblose, hygroskopische Blättchen vom Schmp. 244,5 bis 245° (Zers.).

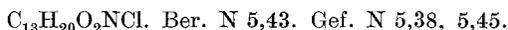
Chloraurat des Fluorcholins. 1,40 g Fluorcholinchlorid wurden mit überschüssiger, salzsaurer wäßriger Goldtrichlorlösung versetzt und das abgeschiedene Chloraurat mehrmals aus Wasser umgelöst. Gelbe Nadeln vom Schmp. 280° (Zers.).



Fluorcholinpikrat. 0,40 g Fluorcholinbromid wurden in überschüssiger, heißer wäßriger Pikrinsäurelösung gelöst. Beim Abkühlen schieden sich feine Nadeln ab, die nach Umlösen aus Wasser bei 274,5 bis 275° (Zers.) schmolzen.



Phenacetylcholinchlorid. 7,40 g Phenacetylchlorid wurden mit 4,50 g Cholinchlorid langsam auf 150° erwärmt und 2 Stunden auf dieser Temp. gehalten. Das Reaktionsprodukt war ein zähes gelbes Öl, das nach Auskochen mit Äther (dieser wurde verworfen) kristallisierte. Es wurde in absol. Alkohol aufgenommen und mit absol. Äther ausgefällt: 7,00 g. Nach Umlösen aus absol. Aceton erhielten wir farblose rhombische Blättchen, die nicht hygroskopisch waren und bei 145,5 bis 146° schmolzen.



Pikrat des Phenacetylcholins. 0,20 g Phenacetylcholinchlorid, gelöst in wenig Wasser, gaben, mit heißer überschüssiger wäßriger Pikrinsäurelösung versetzt, beim Abkühlen feine Nadelchen, die nach Umlösen aus Wasser bei 101 bis 102° schmolzen.



Chloraurat des Phenacetylcholins. 0,20 g Phenacetylcholinchlorid, in wenig Wasser gelöst, wurden mit wäßriger Goldchloridlösung versetzt und der feinkristalline Niederschlag abzentrifugiert. Nach öfterem Waschen mit Wasser schmolzen die Kristalle bei 102 bis 103°.



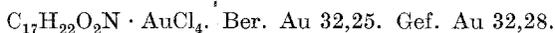
α -Naphthacetylcholinchlorid. 2,70 g α -Naphthacetylchlorid wurden mit 1,66 g Cholinchlorid 1 Stunde auf 165° erhitzt. Der entstandene zähe Sirup wurde zunächst mit absol. Äther mehrmals ausgekocht. Da dieser Sirup durch sehr hygroskopische, nicht abzutrennende Substanzen verunreinigt war, wurde er mit überschüssiger, wäßriger Pikrinsäure-

lösung sofort in das Pikrat übergeführt (3,79 g). Das *Pikrat* wurde aus Wasser, Alkohol und Aceton umgelöst und schmolz schließlich bei 198 bis 200°.



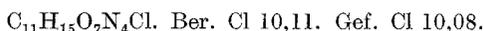
Zur Darstellung des Chlorides wurden 1,60 g Pikrat in Chloroform aufgeschlämmt und mit 10 ml wäßriger konz. HCl versetzt. Es wurde zur völligen Entfernung der Pikrinsäure mit Chloroform ausgeschüttelt und die wäßrige salzsaure Lösung bei 20° über Calciumchlorid und KOH im Vak. zur Trockene gebracht. Der kristallisierte Rückstand (0,85 g) stellte nach mehrmaligem und fraktioniertem Umfällen aus absol. Alkohol-Äther farblose, nicht hygroskopische Nadeln vom Schmp. 201° dar.

Chloraurat des α -Naphthacetylcholins. 0,05 g des obigen Chlorids wurden in wenig Wasser mit überschüssiger Goldchloridlösung versetzt und der feinkristalline Niederschlag abzentrifugiert. Schmp. 218 bis 220° (Zers.).

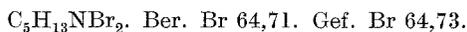


Cholinbromid. 20,00 g frisch destilliertes Äthylbromhydrin wurden mit 28,00 g einer 36%igen absol. alkohol. Lösung von Trimethylamin versetzt und einige Tage bei 20° stehen gelassen. Ausbeute fast quantitativ. Farblose Blättchen vom Schmp. 297 bis 298° (Zers.).

Chlorcholinpikrat. Chlorcholinchlorid, in wenig Wasser gelöst, gab mit wäßriger Pikrinsäurelösung das langsam und in wohlausgebildeten langen Nadeln kristallisierende Pikrat. Aus Wasser umgelöst lag der Schmp. bei 211 bis 212°.



Bromcholinbromid. 21,50 g α -Brom-isovaleriansäurebromid wurden mit 8,50 g Cholinbromid auf 110° erhitzt und die Temp. im Laufe von 2 bis 3 Stunden auf 140° gesteigert. Nach Auskochen mit absol. Äther verbleibt ein schweres Kristallpulver, das aus heißem absol. Alkohol umgelöst 8,70 g weiße derbe Kristalle vom Schmp. 245 bis 246° (Zers.) gab.



Das Pikrat hiervon wurde in der üblichen Weise hergestellt und schmolz bei 163 bis 164,5°.



Jodcholinjodid. a) 5,00 g Cholinbromid mit 20,00 g HJ ($d = 2,00$) und etwas rotem Phosphor 4 Stunden am Rückfluß gekocht, schieden nach Verdünnen mit Wasser beim Abkühlen 5,30 g Jodcholinjodid ab. Dieses war durch geringe Mengen des Perjodids $\text{J} \cdot \text{CH}_2\text{CH}_2 \cdot \text{N}(\text{CH}_3)_3 \cdot \text{J} - \text{J}_2^{11}$ verunreinigt, das sich mit Aceton oder wäßriger Na-bisulfitlösung leicht entfernen ließ.

b) 2,00 g Cholinchlorid, 5 ml Wasser und 4,00 g Jod wurden in Gegenwart von 0,20 g rotem Phosphor 2 Stunden zum Sieden erhitzt, mit 30 ml Wasser versetzt und heiß filtriert. Beim Erkalten schieden sich 1,98 g Jodcholinjodid ab. Geringe Verunreinigung durch Perjodid wie oben zu entfernen.

c) 4,60 g Chlorencholinchlorid gaben mit einer Lösung von 9,75 g Kaliumjodid in 18,5 ml Wasser 10 Stunden zum Sieden erhitzt, beim Abkühlen 7,45 g reines Jodcholinjodid.